

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

---

ANNÉE 1957

THÈSE <sup>N°</sup> 50

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME d'ÉTAT)

PAR

**Christiane, Georgette CASSAGNE**

Née le 3 Juillet 1928 au HAVRE (Seine-Maritime)

---

*Présentée et soutenue publiquement le*

---

# LES TRAITEMENTS DE L'ASTHME PAR LA CORTICOTHÉRAPIE

---

Président: Monsieur LEMAIRE (Professeur)

---

D. P. TAIB

8, Rue Casimir - Delavigne  
PARIS - VI'

1957



FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

-:-

Année 1957

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Christiane, Georgette CASSAGNE

Née le 3 juillet 1928 au Havre (Seine Mme)

-:-

Présentée et soutenue publiquement  
le

-:-

LES TRAITEMENTS DE L'ASTHME  
PAR LA CORTICOTHERAPIE

-:-

Président : Monsieur LEMAIRE (Professeur)

-:-

D.P. TAIB  
8, rue Casimir Delavigne  
PARIS  
1957.



# DOYEN HONORAIRE :

M. BAUDOUIN

## PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BAUDOUIN, BENARD, CADENAT, CARNOT, CHABROL, CHAMPY, CHEVASSU, DELBET, DONZELOT, GASTINEL, GUILLAIN, HALPHEN, HARVIER, LAROCHE G., LAUBRY, LEMAITRE, LEMIERRE, LEVY-SOLAL, LHERMITTE, LIAN, LOEPER, MARION, MATHIEU, MOCQUOT, MONDOR, MULON, OLIVIER E., OMBREDANNE, SANNIE, SEZARY, TANON.

DOYEN ..... Léon BINET  
Membre de l'Institut  
ASSESEUR ..... Jean VERNE

## I.- PROFESSEURS

MM

|                                                              |                          |
|--------------------------------------------------------------|--------------------------|
| Anatomie                                                     | CORDIER                  |
| Anatomie pathologique                                        | DELARUE                  |
| Bactériologie                                                | FASQUELLE                |
| Biologie appliquée à l'Educa-<br>tion physique et aux Sports | CHAILLET-BERT            |
| Biologie Médicale                                            | FAUVERT                  |
| Cancérologie médicale, sociale                               | BERNARD J.               |
| Carcinologie                                                 | N.                       |
| Chimie Médicale                                              | JAYLE                    |
| Cliniques Chirur.                                            | { Hôtel-Dieu             |
|                                                              | { Broussais              |
|                                                              | { Salpêtrière            |
|                                                              | { Cochin                 |
| Clinique chirurgicale répara-<br>trice et orthopédique       | { MERLE d'AU-<br>{ BIGNE |
| Clinique de Cardiologie                                      | MOUQUIN                  |
| Clinique chirurgicale infan-<br>tile et d'orthopédie         | FEVRE                    |
| Clinique chir. pleuro-pulmon.                                | MONOD                    |
| Clinique de la Tuberculose                                   | BERNARD E.               |
| Clinique de neuro-chirurgie                                  | { PETIT-                 |
|                                                              | { DUTAILLIS              |
| Clinique de Puériculture                                     | LELONG                   |
| Clinique des maladies cutanées<br>et syphilitiques           | DEGOS                    |
| Clinique des maladies du sang                                | CHEVALLIER               |
| Clinique des maladies du systè-<br>me nerveux                | ALAJOUANINE              |

|                                                              |               |
|--------------------------------------------------------------|---------------|
| Clinique des maladies des enf.                               | DEBRE         |
| Clinique des maladies infect.                                | MOLLARET      |
| Clinique des maladies mentales<br>et de l'encéphale          | DELAY         |
| Clinique du diabète sucré et des<br>maladies de la nutrition | BOULIN        |
| Clinique Gynécologique                                       | F. BRENTANO   |
|                                                              | BARIETY       |
|                                                              | J. BESANÇON   |
| Cliniques Médicales                                          | MOREAU        |
|                                                              | de GENNES     |
| Clinique méd. hydro-climat. thér.                            | DEBRAY        |
| Clinique médicale propédeutique                              | PASTEUR V.-R. |
|                                                              | LANTUEJOUL    |
| Cliniques obstétricales                                      | VARANGOT      |
|                                                              | LACOMME       |
| Clinique ophtalmologique                                     | VELTER        |
| Clinique oto-rhino-laryngologique                            | AUBIN         |
| Clinique psychiatrique infantile                             | HEUYER        |
| Clinique rhumatologique                                      | COSTE         |
| Clinique stomatologique                                      | DECHAUME      |
| Clinique urologique                                          | FEY           |
| Embryologie                                                  | GIROUD        |
| Génétique                                                    | LAMY          |
| Histoire de la Méd. et de la Chir.                           | SOULIE        |
| Histologie                                                   | VERNE         |
| Hygiène et Clinique lère Enfance                             | CATHALA       |
| Hygiène et Méd. Préventive                                   | JOANNON       |
| Médecine du Travail                                          | DESOILLE      |
| Médecine légale                                              | PIEDELIEVRE   |
| Parasitologie et hist. nat. méd.                             | GALLIARD      |
| Pathologie chirurgicale                                      | MENEGAUX      |
| Pathologie exotique                                          | LAVIER        |
| Path. expérimentale et comparée                              | LENEGRE       |
| Path. Hum. et Immun. exp.                                    | MERKLEN       |
| Pathologie médicale                                          | DECOURT       |
| Path. et Thérapeut. générales                                | GARCIN        |
| Pédiatrie sociale                                            | Julien MARIE  |
| Pharmacologie et matière méd.                                | HAZARD        |
| Physico-chimie méd. (ch. t. pers)                            | DOGNON        |
| Physiologie                                                  | BINET         |
| Physique médicale                                            | STROHL        |
| Problèmes alimentaires (c. t. pers)                          | RICHET        |
| Radiologie médicale                                          | DESGREZ       |
| Technique chirurgicale                                       | PATEL         |
| Thérapeutique                                                | TURPIN        |
| Thérapeutique chirurgicale                                   | SENEQUE       |
| Thérapeutique médicale                                       | LEMAIRE       |

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE  
MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

| MM.                    |               | MM.                   |                 |
|------------------------|---------------|-----------------------|-----------------|
| Anatomie               | (CABROL       | Pat. Chir.            | (DUBOST         |
|                        | (DEBEYRE      |                       | (FAUREL         |
|                        | (DELMAS       |                       | (FLABEAU        |
| Ana. Path.             | (OLIVIER G.   | Pat. expé-<br>riment. | (GERMAIN        |
|                        | (Melle GAU-   |                       | (GOSSET         |
|                        | (THIER V.     |                       | (LAURENCE       |
| Bactério-<br>logie     | (BUSSER       | Pat. méd.             | (LORTAT-JACOB   |
|                        | (GOUYGOU      |                       | (MATHEY         |
| Biol. méd.             | (CHRISTOL     |                       | (OLIVIER(Cl)    |
|                        | (NEVOT        | Pat. expé-<br>riment. | (POILLEUX       |
| Chimie méd.            | (BOURLIERE    |                       | (THOMERET       |
|                        | (ETTORI       |                       | (VERNE(J M)     |
| Dermato-syphil.        | (POLONOVSKI J | Pat. méd.             | (MAURICE        |
| Embryologie            | (DUPERRAT     |                       | (LOEPER         |
| Histologie             | (TUCHMANN     |                       | (BOUVIER        |
|                        | (BULLIARD     | Pat. méd.             | (BOUDIN         |
| Hydrologie             | (COUJARD      |                       | (BRICAIRE       |
|                        | (N...         |                       | (BRISSAUD       |
| Hygiène                | (CORNET       | Pat. méd.             | (CASTAIGNE      |
|                        | (BOYER        |                       | (CONTE          |
| Mal. infect.           | (DEPARIS      |                       | (DEROT          |
| Médecine)              | (BASTIN       | Pat. méd.             | (DOMART         |
|                        | (DEROBERTE    |                       | (LAMOTTE        |
| légale et              | (GAULTIER     |                       | (LAROCHÉ        |
| du Trav.)              | (HADENGUE     | Pat. méd.             | (MACREZ         |
| Neurochir.             | (DAVID        |                       | (MILLIEZ        |
| Neurologie             | (LHERMITTE    |                       | (PEQUIGNOT      |
|                        | (GRASSET      | Pat. méd.             | (PERRAULT       |
| Obstétrique            | (LE LORIER    |                       | (RAMBERT        |
|                        | (LEPAGE       |                       | (ROYER          |
| Ophtalmo-<br>logie     | (MERGER       | Pédiatrie             | (THIEFFRY       |
|                        | (MORIN        |                       | (TURIAF         |
| Orthopédie             | (RAVINA       |                       | (WOLFRAMM       |
|                        | (ROBEY        | Pharmacol.            | (JOSEPH         |
| Oto-rhino-<br>laryngo. | (BREGEAT      |                       | (POLONOVSKI Cl. |
|                        | (DESVIGNES    |                       | (MOZZICONACCI   |
| Parasito.              | (JUDET        | Physiol.              | (Melle LEVY     |
| Parasito.col.          | (AUBRY        |                       | (CHEYMOL        |
|                        | (MADURO       |                       | (BARGETON       |
| Pat. chir.             | (BRUMPT       | Physique              | (DEJOURS        |
|                        | (CHABAUD      |                       | (PARROT         |
| Pat. chir.             | (ABOULKER     |                       | (DJOURNO        |
|                        | (BARCAT       | Pneum. phthis.        | (GOUGEROT       |
| Pat. chir.             | (BAUMANN      |                       | (KREIS          |
|                        | (CAUCHOIX     |                       |                 |

| MM.            |          | MM.        |              |
|----------------|----------|------------|--------------|
| Psychiatrie    | { BARUK  | Stomato    | { CHAPUT Mme |
|                | { PICHOT |            | { CERNEA     |
| Psych. infant. | MICHAUX  | Urologie   | KUSS         |
| Rhumatologie   | DELBARRE | Thérapeut. | CHASSAGNE    |

III.- PROFESSEURS HONORAIRES  
et AGREGES RAPPELES à l'EXERCICE  
pour le Service des Examens.

MM. GATELLIER, LE LORIER, VAUDESCAL.

IV.- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET  
AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE  
A TITRE PERMANENT

| MM.                     |            | MM.          |              |
|-------------------------|------------|--------------|--------------|
| Clinique chir           | { AMELINE  | Urologie     | { COUVELAIRE |
|                         | { HUGUIER  |              | { BROUET     |
|                         | { LEGER    |              | { DREYFUS    |
|                         | { PADOVANI | Clinique mé. | { FAUVERT    |
|                         | { ROUX     |              | { HAGUENAU   |
| Clinique }<br>obstét. } | { RUDLER   |              | { HAMBURGER  |
|                         | { SICARD   |              | { KOURILSKY  |
| Clinique }<br>ophtal }  | { ECALLE   |              | { MARCHAL    |
|                         | { MAYER    |              | { SOULIE     |
| Clinique }<br>ophtal }  | { OFFRET   |              |              |
|                         | { RENARD   |              |              |

Secrétaire de la Faculté ..... M. MOREL  
Secrétaire-Adjoint ..... Melle CHAINTREUIL

Bibliothécaire en Chef ..... Dr HAHN  
Conservateur ..... Melle GOICHON  
..... Molles DUMAITRE  
Bibliothécaires. .... LE NOIR  
..... METIN  
..... QUIEVREUX

Par délibération en date du 9 décembre 1798,  
l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans  
les dissertations qui lui seront présentées,  
doivent être considérées comme propres à  
leurs auteurs et qu'elle n'entend leur don-  
ner aucune approbation ni improbation.

A mes chers Parents et à ma Tante,

En témoignage d'amour  
filial.

A mon Mari et à mes Enfants,

Avec toute ma tendresse.

A ma Famille,

A tous mes Amis.



A notre Président de Thèse,

Monsieur le Professeur LEMAIRE

Professeur de Clinique médicale  
thérapeutique à la Faculté de  
Médecine de Paris,  
Officier de la Légion d'Honneur,

Qui nous a fait le grand  
honneur d'accepter la  
présidence de cette thèse,

Qu'il trouve ici l'expres-  
sion de notre respectueuse  
reconnaissance.

A nos Maîtres de la Faculté de Médecine  
et des Hôpitaux de Paris,

En remerciement de l'ensei-  
gnement que nous avons  
reçu d'eux.

LES TRAITEMENTS DE L'ASTHME  
PAR LA CORTICOTHERAPIE

- 0 -



## INTRODUCTION

--:--

L'introduction en thérapeutique des corticoïdes de synthèse a constitué dans de nombreux domaines de la pathologie un événement considérable. Dans le cas de la maladie asthmatique elle a entraîné un changement très important des conditions de vie des malades.

Aujourd'hui, A.C.T.H., cortisone et hydrocortisone se trouvent ici supplantés par la prédnisone, ou métacortandracine, ou delta-1-cortisone qui joint à une plus grande activité thérapeutique une plus faible toxicité.

Nous nous proposons d'en envisager les modalités d'administration, leurs indications et les résultats obtenus en nous plaçant au double point de vue de l'asthme simple et des asthmes graves, asthmes à dyspnée continue, état de mal asthmatique. Nous aurons à cette occasion le moyen de faire la part actuelle des thérapeutiques classiques, non hormonales, de l'asthme, thérapeutiques d'une extrême diversité.

--:--

- I -

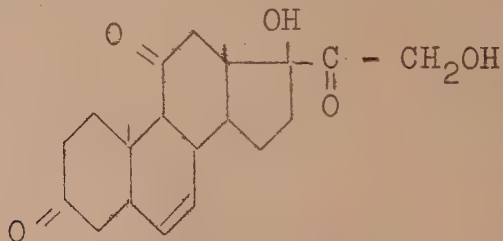
LA CORTICOTHERAPIE  
DES ASTHMES SIMPLES

- : -

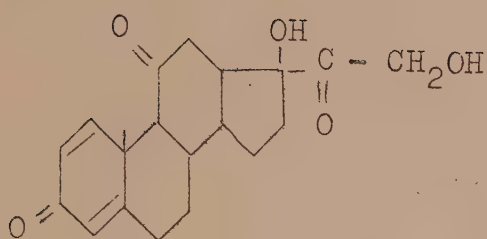
Depuis quelques mois l'arsenal thérapeutique de l'asthme s'est trouvé enrichi de deux nouveaux corticoïdes de synthèse :

la PREDNISONNE et la PREDNISOLONE (ce dernier n'étant pas spécialisé en France).

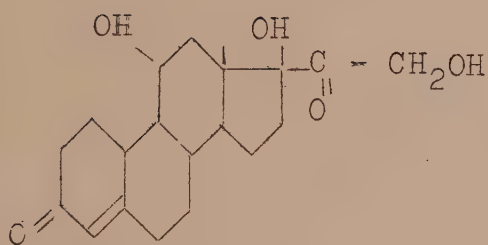
1° - Du point de vue de leur structure chimique ces hormones se rapprochent de très près des formules respectives de la cortisone et de l'hydrocortisone : elles ne s'en distinguent que par la présence d'une double liaison en position 1-2 dans le noyau A, les carbones C<sub>1</sub> et C<sub>2</sub> n'étant donc plus saturés :



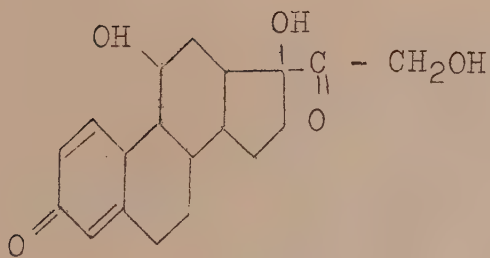
Cortisone



Prednisone



Hydrocortisone



Prednisolone

2° - Du point de vue pharmacodynamique, la présence de cette double liaison détermine des modifications importantes qui peuvent, en gros, se résumer en une diminution des effets secondaires sur le métabolisme des électrolytes et en une augmentation notable de l'activité inflammatoire.

Dès la découverte de la cortisone et de l'A.C.T.H. , de nombreux auteurs avaient insisté sur les inconvénients, voire même les dangers susceptibles de grever les résultats de la corticothérapie. Expérimentalement, les premiers travaux avaient mis en évidence une nette tendance à l'extension d'une infection préexistante mais les observations ultérieures, en clinique humaine, n'ont pas confirmé totalement ce point de vue. Ainsi à l'heure actuelle, les corticostéroïdes sont utilisés avec grand succès dans les pleurésies séro-fibrineuses et dans les formes récentes de tuberculose pulmonaire, là justement où le facteur exsudatif, inflammatoire, joue un rôle primordial. Mais quoi qu'il en soit, il est certain qu'il s'est créé une véritable psychose des corticoïdes de synthèse, qui a, tout du moins en ce qui concerne la cortisone, considérablement diminué son emploi en pratique courante.

3° - Il est pourtant certain que des accidents peuvent survenir à la fin d'une cure prolongée, accidents liés au brusque sevrage de l'hormone. Il semble que les corticostéroïdes inhibent la sécrétion cortico-surrénale par suppression de la fonction corticotrope antehypophysaire et que cette inhibition peut entraîner une dégénérescence plus ou

moins rapide du cortex surrénal. Cette dégénérescence est variable suivant les individus mais il est indispensable de tenir compte de cette éventualité dans toute corticothérapie au long cours.

D'autres accidents ont été signalés : réveil d'anciens ulcères gastriques ou duodénaux, poussées d'hyperglycémie avec glycosurie, troubles psychiques, hypertension, palpitations, insomnies, céphalées et enfin asthénie liée à une augmentation du métabolisme des protides.

Aussi bien conçoit-on aisément que l'emploi des corticoïdes de synthèse n'ait pas trouvé une audience générale en pratique courante.

Un asthmatique pourtant ne peut se concevoir que dans son milieu normal, plongé dans ses allergènes habituels, soumis à toutes les contraintes de la vie quotidienne. C'est donc dans son traitement ambulatoire que nous devons considérer l'asthme, les patients pouvant être soumis :

- soit à des cures prolongées,
- soit à des cures discontinues.

Dans les cures prolongées, le malade est soumis à la corticothérapie sans interruption pendant au moins deux mois.

Dans les cures discontinues, destinées à neutraliser les effets des facteurs asthmatogènes dès leur apparition, la médication est interrompue lorsque l'équilibre respiratoire est retrouvé, reprise immédiatement en cas de rechute. Dans ces

conditions, la durée de chaque cure peut s'étendre sur une période relativement courte, depuis vingt-quatre heures jusqu'à en général un maximum de huit jours consécutifs.

Le mécanisme de l'action des corticostéroïdes dans l'asthme est encore mal précisé. Une des hypothèses les plus séduisantes est celle qu'ont formulée B. Rose et ses collaborateurs. Selon ces auteurs, l'organisme des asthmatiques serait dans l'incapacité de mobiliser avec une rapidité suffisante les sécrétions cortico-surrénales indispensables pour balancer les effets des stress variés auxquels il est soumis, stress d'ailleurs beaucoup plus variés et fréquents que ceux auxquels se trouve exposé un individu non asthmatique.

C'est pourquoi il semble logique de mettre l'hormone à la disposition de l'organisme au moment même où sa présence peut être le plus efficace. De plus en intercalant des périodes de repos, les cortico-surrénales récupèrent naturellement leurs fonctions. Le danger d'aplasie, théoriquement du moins, disparaît, et le malade se trouve ainsi à l'abri des accidents de sevrage.

Telles sont les considérations qui sembleraient justifier la pratique des cures discontinues.

4° - Du point de vue de la posologie à adopter, la plupart des auteurs préconisent de débiter par une dose de trente milligrammes le premier jour, en trois ou quatre prises, pour progressivement réduire les doses : vingt-cinq milligrammes le second jour, vingt milli-

grammes le troisième, jusqu'à trouver une dose quotidienne, variable suivant chaque malade mais qui se situe généralement entre dix et quinze milligrammes. De cette manière, la cure prolongée est possible à moindres risques.

Pour les cures discontinuées la posologie d'attaque est du même ordre mais la médication est suspendue complètement dès la disparition de tous les signes cliniques, soit habituellement le quatrième ou le cinquième jour.

Si cette amélioration ne se produit pas, il convient alors de poursuivre la cure comme dans les cures prolongées, mais sans pour autant atteindre la limite de deux mois qui lui est assignée et semble nécessaire d'après les données statistiques.

Tout doit être mis en oeuvre pour éviter ces cures prolongées car, nous l'avons dit, elles imposent une surveillance médicale beaucoup plus stricte. Chaque quatre à six semaines une injection de 40 unités d'A.C.T.H.-retard est préconisée par la plupart des auteurs dans le but de réveiller l'activité naturelle des cortico-surrénales.

5° - Du point de vue des résultats obtenus, il convient avant tout de souligner que la prednisone ne doit pas être considérée comme une médication curative : elle ne guérit pas et les symptômes réapparaîtront bientôt pour autant qu'on n'ait pu agir entre temps sur les causes essentielles des crises, supprimer l'allergène (pneumallergènes, infections, alimentation, etc ...)

Le principal intérêt des cures discontinues réside dans le fait qu'elles procurent aux malades une période de tranquillité qui devra être mise à profit pour la recherche et la neutralisation des allergènes, l'instauration du traitement désensibilisant spécifique. Celui-ci, dans la plupart des cas, ne commence à manifester ses effets qu'au bout de six à sept semaines, véritable période critique par conséquent durant laquelle le patient sera efficacement soulagé.

La tolérance au traitement est habituellement excellente. Dans les cures continues, prolongées, le régime sans sel et l'administration de potassium ne sont pas indispensables.

Par prudence cependant, il sera bon de faire réduire la charge saline quotidienne.

Une récente expérimentation de Duchaine portant sur cent cinquante malades asthmatiques a étudié l'action de la prednisone et de la prednisolone en cures prolongées et en cures discontinues. Ces sujets ont été suivis de près au point de vue rétention hydrique et tension artérielle. Ils ont été interrogés fréquemment sur l'influence de la médication sur leur sommeil et sur l'apparition de signes d'intolérance gastrique. Les malades en cures prolongées ont été suivis régulièrement à la radioscopie. Aucun n'a été soumis à un régime déchloruré et des rations de potassium supplémentaires n'ont pas été prescrites comme il est d'usage dans les traitements de la cortisone et de l'hydrocortisone.

|                       | Cortico-<br>stéroïdes | Résultats                 | Nombre de<br>cas<br>Enfants<br>(3 à 16 ans) | Nombre de<br>cas<br>Adultes |
|-----------------------|-----------------------|---------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------|
| Cures<br>discontinues | Prednisone            | Très bons<br>Bons<br>Nuls | 3<br>1<br>1                                 | 26<br>6<br>3                |
|                       | Prednisolone          | Très bons<br>Bons<br>Nuls | 4<br>2<br>0                                 | 25<br>4<br>1                |
|                       |                       | Total                     | 11                                          | 65                          |
|                       | Prednisone            | Très bons<br>Bons<br>Nuls | 3<br>1<br>0                                 | 10<br>5<br>0                |
| Cures<br>prolongées   | Prednisolone          | Très bons<br>Bons<br>Nuls | /                                           |                             |
|                       |                       | Total                     |                                             |                             |
|                       |                       |                           | 4                                           | 19                          |

ASTHMES SIMPLES NON INFECTES

|       | Corticostéroïdes | Résultats                 | Nombre de<br>cas<br>Enfants<br>(3 à 16 ans) | Nombre de<br>cas<br>Adultes |
|-------|------------------|---------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------|
| Cures | Prednisone       | Très bons<br>Bons<br>Nuls | 1<br>1<br>4                                 | 4<br>8<br>9                 |
|       | Prednisolone     | Très bons<br>Bons<br>Nuls | 0<br>2<br>6                                 | 3<br>4<br>2                 |
|       | discontinues     | Total                     | 14                                          | 30                          |

ASTHMES SURINFECTES

De plus, aucun de ces malades n'a été soumis systématiquement à un traitement antibiotique, même dans les cas où les complications infectieuses étaient évidentes.

Les résultats de cette expérimentation se trouvent consignés dans les deux tableaux ci-dessus (p. 21 et 22). Ils sont considérés comme très bons lorsque tous les signes d'encombrement bronchique ont disparu, bons lorsqu'il existait quelques sibilances pulmonaires et nuls lorsqu'aucune amélioration objective ne pouvait être constatée.

De cette expérimentation, nous pouvons conclure que, alors qu'on peut obtenir une rémission des symptômes dans 94 pour 100 des cas d'asthme pur, ce pourcentage tombe à 52 pour 100 lorsque cet asthme est compliqué d'infection : la prednisone et la prednisolone sont beaucoup moins actifs sur l'inflammation infectieuse que sur celle qui est la conséquence de la réaction allergique.

Six cas de bronchite chronique avec emphysème furent également traités.

|                        | Corticostéroïdes | Résultats | Nombre de cas |
|------------------------|------------------|-----------|---------------|
| Cures                  | Prednisone       | Très bons | 0             |
|                        |                  | Bons      | 1             |
|                        |                  | Nuls      | 2             |
| dis-<br>conti-<br>nues | Prednisolone     | Très bons | 0             |
|                        |                  | Bons      | 1             |
|                        |                  | Nuls      | 3             |
|                        |                  | Total     | 7             |

Les résultats sont médiocres. Si, chez tous ces malades, la disparition ou la

Les résultats sont médiocres. Si, chez tous ces malades on obtint la disparition ou la diminution de l'encombrement bronchique, dans deux cas seulement une amélioration de la dyspnée a pu être constatée.

Ces faits ont une certaine importance théorique car ils permettent de faire la distinction des cas où l'emphysème est la conséquence directe de la congestion bronchiolaire, lésions particulièrement sensibles à la corticothérapie, des cures dont l'emphysème est dû à une dégradation permanente de la structure alvéolaire.

Les enfants tolèrent remarquablement ces hormones. Deux cas sur 26 ont présenté une légère insomnie et une nervosité accrue pendant la durée du traitement. Chez les adultes, sur 121 malades, nous notons une intolérance grave et onze cas légers.

En France, la prednisolone, dérivée de l'hydro-cortisone n'est pas spécialisée. Les résultats des auteurs français corroborent pleinement ceux obtenus par Duchaine avec la prednisone, dérivée de la cortisone. Selon ce dernier d'ailleurs, la prednisolone n'offrirait guère d'avantages sur la prednisone.

- II -

LA CORTICOTHERAPIE DES ASTHMES GRAVES

-:-

Laissant volontairement de côté le traitement de fond de la maladie asthmatique, nous n'aurons à l'esprit que celui de l'asthme grave de l'adulte, véritable thérapeutique d'urgence réclamée par un malade qui étouffe, menacé dans sa vie, dans les jours et les heures à venir. Nous étudierons le traitement des grandes crises prolongées ou subintrantes réalisant l'état de mal asthmatique à plus ou moins brève échéance, accidents dramatiques caractérisés par l'atteinte du parenchyme pulmonaire, compliqués d'épanchements pleuraux et péricardiques.

Nous nous proposons d'en envisager les thérapeutiques classiques auxquelles sont venues s'adjoindre les médications hormonales.

1° - LES THERAPEUTIQUES CLASSIQUES.-

a) On s'adressait autrefois et l'on s'adresse encore souvent aujourd'hui aux sympathomimétiques.

- L'adrénaline, en injections sous-cutanées à la dose de un demi centimètre cube de la solution à un pour mille de chlorhydrate d'adrénaline.

En fait, l'adrénaline est sans doute le plus mauvais des traitements en ce sens que si elle soulage bien souvent les accès, elle aggrave à la longue l'affection.

- L'évatomine, association d'adrénaline et de post-hypophyse, est, elle aussi, largement dispensée.

- Le sérum de Heckel, extrait surrénalien total en solution glucosée isotonique offre, avec l'évatomine, une meilleure tolérance. Encore n'est-ce qu'une question de degré.

- Parmi les autres produits à action sympathomimétique, nous ne ferons que signaler diverses associations : adrénaline et papavérine, adrénaline et éphédrine, éphédrine et caféine.

D'une manière générale, tous ces composés sont à éviter, autant que possible. Si l'on est astreint à les utiliser la plupart des auteurs s'accordent à conseiller de procéder à une injection unique. En effet si ces médications sont efficaces, elles ont deux inconvénients majeurs : l'augmentation rapide de l'hypersécrétion bronchique et la possibilité de produire, par leur répétition, un broncho-spasme générateur de mal asthmatique. Des travaux de Hamburger et de Daboïs de Montreynaud, il ressort que dans le passé des états de mal asthmatique, 75 % des sujets ont abusé des sympathomimétiques.

Force est de reconnaître qu'il est bien souvent très malaisé de soustraire les asthmatiques à l'usage de ces produits qui les soulagent et dont ils ont vite tendance à abuser.

b) D'autres médications sont souvent utiles qui possèdent l'avantage d'être en général inoffensives. Tels sont :

- l'acide ascorbique ou vitamine C, administré par voie veineuse à forte doses de l'ordre de 500 milligrammes par injection. Son action est très controversée. Certains n'hésitent pas à l'accuser d'être un facteur de sensibilisation à de nombreux allergènes. Aussi ce produit est-il plus utilisé comme traitement de base de la maladie que durant les crises graves.

- la novocaïne intra-veineuse est souvent utilisée, à la suite des travaux d'Ameuille et Dos-Ghali. Mais il s'agit d'une médication assez délicate à manier, génératrice de collapsus graves même lorsqu'elle est utilisée en perfusion lente (0,75 gramme de novocaïne par litre de sérum).

- l'acide para-amino-benzoïque (P.A.B.) a été proposé par Benda, en injections intraveineuses lentes de dix centimètres cubes de la solution à dix pour mille. Cette indication ne nous paraît pas cependant donner des résultats réguliers et constants, mais elle garde des partisans très convaincus.

- l'acide succinique a été préconisé par Castex, le malate d'éthylamine par Moulin; le Nicyl, l'alcool éthylique, le dolosal ont pu enregistrer des succès mais

ces thérapeutiques sont décevantes par leur manque de régularité d'action.

- les anti-histaminiques n'ont pas donné les résultats que l'on en escomptait. Ils peuvent exercer, semble-t-il, une action préventive, mais restent en général inefficaces lorsque la crise est déclenchée.

- la théophylline et ses dérivés en particulier la théophylline éthylène-diamine, seule ou associée aux barbituriques est une médication qui connaît actuellement une grande vogue, succès qui nous semble justifié en raison de son activité remarquable et de sa totale innocuité. La voie intra-veineuse est de loin la plus active : injection de 0,25 g d'aminophylline.

Ces injections peuvent être répétées trois à quatre fois par vingt-quatre heures. Elles doivent être effectuées lentement. Leurs effets secondaires sont supportables (chaleur de la face, tachycardie en particulier). Leur action broncho-dilatatrice est en général assez prolongée. Ce produit peut être également administré par voie buccale, ou mieux rectale, encore que ces modes d'administration semblent devoir être réservés aux formes légères ou aux cures d'entretien. Leur administration sous forme d'aérosols ne semble pas présenter d'avantages très nets.

- Il est enfin, classiquement, au cours des grandes crises d'asthme, de petits soins à ne pas négliger :

- la saignée (de 100 à 150 cc), vieille thérapeutique, remise à la mode par Pasteur Vallery-Radot, Blamoutier et Rouques. Elle s'avère sous efficace. Toujours utile.

- le calme doit être fait autour du malade, en éloignant sa famille et ses proches dont la compassion est en soi un facteur d'angoisse. Le terrain névropathique si particulier aux asthmatiques doit être traité. En cela prennent place ici : les barbituriques, à doses filées, soit cinq à vingt centigrammes par jour, le Largactil à raison de cent milligrammes par jour.

- De ces diverses thérapeutiques classiques, que convient-il de préconiser et de proscrire ? Nous croyons qu'il faut éviter les sympathomimétiques à doses répétées et surtout l'adrénaline. Evatmine et sérum de Heckel, à la rigueur, seront employés, à condition de ne pas renouveler souvent les injections. De même, on utilisera - avec prudence - la novocaïne intra-veineuse.

Dans de très nombreux cas, les meilleurs résultats sont obtenus de l'association suivante :

- saignée (100 à 150 cc)
- théophylline éthylène diamine en injections I.V.,
- "cocktail lytique" : Largactil - Phénergan-Dolosal en injections intra-musculaires, en mélangeant dans une même seringue une ampoule de chacun de ces trois médicaments.

Parfois malheureusement, ces traitements resteront inactifs : les crises succéderont aux crises qui laisseront entre elles un état de dyspnée permanente, état de mal asthmatique capable de se prolonger plusieurs jours, voire plusieurs semaines. C'est alors - et alors surtout - qu'il convient de proscrire les sympathomimétiques capables d'aggraver encore l'état de

mal, voire d'exercer un effet léthal. De même, de la morphine et des opiacés, dépresseurs du centre respiratoire bulbaire, responsables de formes bronchoplégiques mortelles.

De nombreux traitements ont été proposés qui, pour la plupart sont tombés en désuétude : tels l'anesthésie générale, le choc insulinique ou l'électro-choc. Deux thérapeutiques ont fait leur preuve auxquelles il doit être fait appel :

- la pyrétothérapie
- l'hormonothérapie.

## 2° - LA PYRETOTHERAPIE.-

C'est un fait de constatation fréquente qu'un asthmatique en crise voit celle-ci céder s'il est atteint d'une affection fébrile intercurrente. De cette observation de base est née l'idée d'une thérapeutique des asthmes graves ou prolongés par les chocs thermiques.

A cette fin, différents produits peuvent être employés :

- l'essence de thérébentine en injection intra-musculaire dans le but de créer un abcès de fixation.

- stock-vaccin intra-veineux.

- T.A.B. intra-veineux à raison d'une goutte de vaccin par cinq à dix cc de sérum physiologique.

- huiles soufrées en injections intra-musculaires. Elles produisent dans la majorité des cas dans les huit à douze heures

qui suivent l'injection une fièvre aux environs de  $39^{\circ}$ , se prolongeant 24 à 36 heures. Ces huiles ne provoquent pas les délabrements musculaires des abcès de fixation, ni les réactions impressionnantes du vaccin .

Les injections sont faites en intra-musculaires profondes à la face externe de la cuisse à un travers de main au-dessus du grand trochanter en commençant par une dose de deux centimètres cubes, dose qui pourra, suivant les besoins, être renouvelée.

Quelle que soit la technique employée pour provoquer l'élévation thermique, il n'est pas rare que la sédation des symptômes se prolonge après la défervescence. Si l'accès se reproduit, la plupart des auteurs conseillent de renouveler l'injection, au besoin plus copieuse, trois à quatre jours plus tard. Il est ainsi possible de faire trois à quatre injections.

### 3° - L'HORMONOTHERAPIE.-

Dans certains cas, l'état général du malade est déjà trop profondément touché pour qu'il soit possible de recourir à la pyrétothérapie . De même cette pyrétothérapie s'avère parfois inefficace ; de même, il est des formes fébriles d'emblée, souvent compliquées d'épanchements pleuraux et péri-cardiques, d'infiltrats pulmonaires. C'est ici que doit intervenir l'hormonothérapie. Sont utilisées dans ce but l'A.C.T.H. et la cortisone ou ses dérivés : hydrocortisone, Delta-1-cortisone.

- La cortisone est une hormone cortico-surrénale appartenant au groupe des oxy-stéroïdes. Actuellement obtenue par synthèse, elle est active par voie parentérale et per os.

- L'A.C.T.H. est sécrétée par les cellules basophiles du lobe antérieur de l'hypophyse. Elle stimule le cortex surrénal et particulièrement la sécrétion des glycocorticoïdes. Elle n'est active qu'en injections.

- L'hydrocortisone existe sous deux formes : acétate d'hydrocortisone, peu employé, très actif, mais entraînant d'importantes rétentions hydro-salines ; et hydrocortisone à fonction alcool libre, d'un emploi plus fréquent, administrée par voie buccale.

- La Delta-1-cortisone ou métacortandracine que nous avons étudiée précédemment. Elle est active à doses beaucoup plus faibles que les stéroïdes précédents et ne provoque pratiquement pas de rétention hydro-saline.

Dans les états de grand mal asthmatique, beaucoup d'auteurs accordent leur préférence à l'A.C.T.H. En cas d'échec d'une de ces hormones hypophysaires ou surrénales il convient d'avoir recours à une autre ou de les associer.

- L'A.C.T.H. est injecté par voie intramusculaire à raison d'une injection toutes les six heures de 25 à 50 milligrammes, la dose journalière atteignant 100 à 200 milligrammes. D'une façon générale, cette posologie peut être réduite au bout de deux à trois jours.

Les perfusions veineuses lentes d'A.C.T.H. peuvent être pratiquées, ce qui permet de réduire considérablement la posologie, susceptible de tomber à 50 à 75 milligrammes d'A.C.T.H. par vingt-quatre heures, dans du sérum glucosé isotonique.

- La cortisone est également injectée par voie intra-musculaire à raison d'une dose double de la posologie d'A.C.T.H. : 200 milligrammes en moyenne par 24 heures. Là également au bout de deux à trois jours, la posologie sera réduite.

La voie buccale peut être utilisée et le médicament s'avère presque aussi actif aux mêmes doses.

- En cas de traitement prolongé, il est logique de faire alterner les deux hormones. Le traitement peut être suspendu dès la cessation des symptômes qui, malheureusement, il importe de le souligner, réapparaissent à plus ou moins brève échéance.

Aussi bien la mise en oeuvre de ces hormones ne dispense-t-elle pas du traitement de fond de la maladie asthmatique, traitement qui devra être repris dès que le malade aura franchi le cap difficile. De très nombreuses techniques ont été proposées pour tenter de prolonger l'action de l'hormonothérapie mais il semble qu'il n'y ait guère que la delta-cortisone à permettre un traitement prolongé sans risques excessifs.

Enfin il est à noter que des cures espacées d'A.C.T.H. ou de cortisone sont possibles et restent à la fois bien tolérées et tout aussi efficaces.

L'hormonothérapie des asthmes graves possède cependant ses contre-indications. On s'en abstiendra chez les cardiaques, les insuffisants rénaux, les sujets porteurs de foyers infectieux que ces hormones sont capables de réactiver (encore qu'il soit possible d'associer les antibiotiques), les tuberculeux et enfin les malades atteints d'ulcus gastro-duodénaux, même cicatrisés.

Dans tous les cas, quelques précautions essentielles sont prises :

- régime déchloruré dont théoriquement on peut toutefois s'abstenir au cours des traitements par la delta-cortisone. Cependant quelques accidents oedémateux ont été signalés.

- surveillance régulière de la courbe de poids et de la tension artérielle.

- surveillance des urines à la recherche de l'apparition d'une glycosurie.

- pour certains, mise en oeuvre systématique d'une antibiothérapie de sécurité.

- enfin, en cas de traitement prolongé, administration de 50 milligrammes par semaine de testostérone. Il est prouvé, en effet, en particulier depuis les travaux de Turiaf, que la testostérone protégeait le cortex surrénal à l'égard de l'atrophie cortisonique.

En conclusion le traitement du grand mal asthmatique doit s'abstenir des sympathomimétiques et des opiacés. Si l'état général est assez bon, s'il ne s'agit pas d'un accident fébrile, on tentera la pyrétothérapie par les huiles soufrées.

Les malades seront isolés et calmés. Les tonicardiaques, si besoin est, seront largement dispensés. L'hématose sera favorisée par l'inhalation d'oxygène.

Enfin, l'hormonothérapie sera mise en oeuvre sans tarder. Selon Turiaf et de nombreux auteurs actuellement, la Delta-cortisone se caractérise par la "promptitude et l'autorité avec lesquelles s'exerce son action". Une posologie de 10 milligrammes toutes les quatre heures pendant le premier nyctémère, puis toutes les six heures pour les jours suivants a suffi à entraîner la guérison de tous les cas. - sauf un - qu'il a soumis à ce traitement.

Si les hormones anti-inflammatoires permettent le plus souvent de francs succès, elles ne viennent cependant pas à bout de tous les cas et certains malades s'acheminent malgré elles vers le stade broncho-plégique et l'asphyxie terminale. C'est là sans doute, que se posent les indications de l'aspiration bronchique sous bronchoscopie pour désencombrer les bronches envahies par l'hypersécrétion muqueuse.

A côté de ces crises paroxystiques, il convient de ranger au sein des asthmes graves les asthmes à dyspnée continue si fréquents après la quarantaine et jusqu'ici réfractaires à toute thérapeutique. Ils trouvent, aujourd'hui, avec la Delta-cortisone leur indication de choix. Après un

traitement d'attaque de deux à trois jours, à raison de 10 milligrammes de métacortandracine toutes les six heures, la posologie peut être réduite progressivement à 10 milligrammes par die, voire même 10 milligrammes deux à trois fois par semaine dans certains cas des plus favorables. Ces traitements au long cours par la Delta-cortisone doivent alors s'accompagner d'un régime riche en protides et pauvre en lipides en raison des actions métaboliques de cette hormone. De même il sera utile de prescrire 50 milligrammes de testostérone par semaine afin, nous l'avons dit, de protéger le cortex surrénal de l'aplasie cortisonique.

Dans ces conditions, le traitement peut être poursuivi longtemps. L'état des malades se trouve littéralement transformé.

Dans les formes associées à une suppuration bronchique importante, les résultats, bien que certains, sont toutefois moins spectaculaires. Le traitement, ici, devra toujours être précédé d'une cure antibiotique dans le but d'assécher au maximum les bronches, cure qui pourra être d'ailleurs reprise en cas de poussées de suppuration. On choisira un antibiotique à large spectre d'action, groupe des tétracyclines par exemple.

Dans les cas d'insuffisance respiratoire chronique, compliquée bien souvent d'emphysème, deux thérapeutiques adjuvantes méritent d'être signalées :

- le pneumo-péritoine, difficile cependant à faire accepter à un sujet en état d'asphyxie,

- les implants de placenta, faciles, eux, à réaliser, effectués en général sous la peau de l'abdomen. Traitement sans danger, il donne parfois des résultats durables.

Ainsi nous possédons aujourd'hui des indications très actives susceptibles d'être opposées aux accès d'asthme grave. Parmi ceux-ci la Delta-cortisone constitue sans conteste l'acquisition majeure.

## CONCLUSIONS

-:-

1° - Les conditions de vie des malades asthmatiques se sont trouvées considérablement améliorées depuis l'introduction dans l'arsenal thérapeutique des cortico-stéroïdes de synthèse et plus particulièrement de la prednisone ou delta-1-cortisone dérivé hormonal présentant une plus grande activité que la cortisone et l'hydrocortisone et théoriquement dépourvu de toute action hydratante.

2° - Dans l'asthme bronchique simple les résultats thérapeutiques sont généralement excellents. Les malades peuvent être soumis soit à des cures prolongées de un à deux mois : la tolérance est habituellement satisfaisante et les accidents thérapeutiques rares pour que l'on prenne la précaution d'instaurer un régime riche en protides et pauvre en lipides, d'administrer toutes les trois à quatre semaines quarante unités d'A.C.T.H. -retard dans le but de pallier une éventuelle aplasie cortisonique. La posologie d'attaque est de l'ordre de trente milligrammes par jour, posologie rapidement dégressive jusqu'à atteindre une dose d'entretien variable suivant les sujets. L'adjonction systématique des antibiotiques ne s'avère

pas obligatoire. De même du régime déchloruré et de l'administration de potassium.

Ces résultats sont nettement meilleurs dans l'asthme pur que dans les asthmes compliqués d'infection.

Dans tous les cas où il sera possible de le faire, on instituera des cures thérapeutiques discontinues, neutralisant les effets des facteurs asthmatogènes dès leur apparition, la médication étant suspendue dès le retour à un équilibre respiratoire normal, pour être reprise immédiatement en cas de rechute. La posologie est identique à celle préconisée dans les cures prolongées mais la dose globale se trouve considérablement réduite du fait de la courte durée du traitement.

3° - La Delta-cortisone ne constitue pas une médication curative de l'asthme. Mais son administration, par les rémissions qu'elle procure, permet de mettre en oeuvre le traitement de fond s'attaquant aux causes essentielles des crises (pneumallergènes, infection, alimentation...)

4° - Dans l'asthme grave, asthmes à dyspnée continue, états de mal asthmatique, la plus belle part thérapeutique revient également à la corticothérapie sous surveillance étroite du malade.

5° - Le mode d'action des corticostéroïdes dans le traitement de l'asthme est encore mal précisé. L'hypothèse qui nous semble la plus séduisante est celle de B. Rose, selon qui l'organisme des asthmatiques serait dans l'impossibilité de mobiliser assez rapidement les sécré-

tions cortico-surrénales indispensables à contre-balancer les effets des stress variés auxquels ils sont soumis, stress d'ailleurs beaucoup plus variés et fréquents que chez les individus normaux.

--

|                 |               |
|-----------------|---------------|
| Vu :            | Vu :          |
| Le Président :  | Le Doyen :    |
| signé : LEMAIRE | signé : BINET |

Vu et Permis d'Imprimer  
Le Recteur de l'Académie de Paris  
signé : Jean SARRAILH.

BIBLIOGRAPHIE

-:-

(seuls les travaux récents sont indiqués)

- COSTE F., DELBARRE F., CAYLA J. et BARRET Mme  
Rapport à la 3ème Réunion des Endocri-  
nologistes de langue française 1955  
Doin et Masson Ed. 94903
- LAURENT R.  
Amédée Legrand Ed. 1955  
Le rôle de l'atteinte bronchiolaire  
dans l'emphysème pulmonaire chronique.
- PASTEUR VALLERY-RADOT, LAROCHE Cl. et BONNET  
de la TOUR J.  
Presse Médicale 1956 64 13 273
- ROSE B., FYLES T.W. et VENNING E.H.  
Jour. Allergy 26 1 p. 1 1955
- ROSE B.  
Congrès de Rio de Janeiro 1955
- SERAFINI V. et DI NARDÒ U.  
Congrès de Rio de Janeiro 1955
- TURIAF  
Revue du Praticien  
octobre 1954 (bibl.)

UNGER L.

Congrès de Rio de Janeiro  
1955

## SERMENT

--:-

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

--:-





